

REC'D 15 NOV 2000

WIPO

PCT

PCT/JP00/06397

20.09.00

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE

JAPANESE GOVERNMENT

EKU

JP00/6397

10/088425

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

2000年 4月18日

出 願 番 号

Application Number:

特願2000-116218

出 願 人

Applicant(s):

日本曹達株式会社  
茨城化成株式会社

PRIORITY

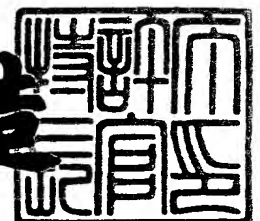
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年10月27日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3087702

【書類名】 特許願  
 【整理番号】 00KK8  
 【あて先】 特許庁長官殿  
 【国際特許分類】 C07D233/90  
 【発明者】

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 日本曹達株式会  
 社内

【氏名】 長崎 文彦

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県北茨城市磯原町磯原1309-2 茨城化成株式  
 会社内

【氏名】 柴崎 洋明

【特許出願人】

【識別番号】 000004307

【氏名又は名称】 日本曹達株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 599163883

【氏名又は名称】 茨城化成株式会社

【代理人】

【識別番号】 100096482

【弁理士】

【氏名又は名称】 東海 裕作

【選任した代理人】

【識別番号】 100113860

【弁理士】

【氏名又は名称】 松橋 泰典

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005256

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9906184

【プルーフの要否】 要

---

【書類名】 明細書

【発明の名称】 N-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)ギ酸誘導体の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アルキルN-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)ホルムイミデートをC1～C5アルコール中でアンモニアと反応させる事の特徴とするN-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)ホルムアミジンの製造方法。

【請求項2】 ジアミノマレオニトリルをC1～C5アルコール中でトリアルキルオルトホルメートと反応させアルキルN-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)ホルムイミデートを製造し、さらに、得られたアルキルN-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)ホルムイミデートをC1～C5アルコール中でアンモニアと反応させる事の特徴とするN-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)ホルムアミジンの製造方法。

【請求項3】 C1～C5アルコールがメチルアルコール又はエチルアルコールであることを特徴とする請求項1又は請求項2の製造方法。

【請求項4】 ジアミノマレオニトリルをC1～C5アルコール中でトリアルキルオルトホルメートと反応させる事の特徴とするアルキルN-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)ホルムイミデートの製造方法。

【請求項5】 C1～C5アルコールがメチルアルコール又はエチルアルコールであることを特徴とする請求項4に記載のアルキルN-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)ホルムイミデートの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬の中間体として有用なアルキルN-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)ホルムイミデート（以下RMDという）及びN-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)ホルムアミジン（以下AMDという）などのN-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)ギ酸誘導体の簡便で効率のよい製造方法に関する。

## 【0002】

## 【従来の技術】

N-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)ホルムアミジンは医薬の有用な中間体であり、例えば抗がん剤ダカルバジン (dacarbazine) 及びテモゾロミド (temozoromide)、肝臓保護薬ウラザミド (urazamide) の前駆体である 1H-4 (5)-アミノイミダゾール-5 (4)-カルボキサミド (本文中以下AICAと略す) の中間原料であり効率の良い合成法が求められていた。

## 【0003】

AMD及びRMDの合成方法としては、今までに以下の方法が知られている。AMDについて、例えば、R. F. Shuman等 (J. Org. Chem., 1979, 44, 4532) はジアミノマレオニトリル (本文中以下DAMNと略す) とホルムアミジン酢酸塩をエタノール中で還流温度で加熱する方法によりAMDを合成している。しかし収率はわずか2%であり、AMDの工業的製造法としては現実的でない。

## 【0004】

又、RMDについて、B. L. Booth等 (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1990, 1705) は、ジアミノマレオニトリル (以下DAMNという) からエチルN-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)ホルムイミデート (本文中以下EMDと略す) を合成し、次にEMDからAMDを合成する二工程の方法を報告している。すなわち、第一工程はジオキサン中でDAMNとトリエチルオルトホルメートを反応させてEMDを収率84%で合成し、第二工程でEMDとアンモニアの反応を、クロロホルム中でアニリン塩酸塩を触媒として用いて-20℃以下の低温で行なうことによりAMDを収率95%で合成している。

## 【0005】

## 【発明が解決しようとする課題】

しかし、この方法も反応操作の煩雑さ、低温反応、使用する溶媒種の多さ及びハロゲン系溶媒による環境汚染の可能性等、問題点が多数あり、工業的製造法と

しては不十分である。

以上述べたように、従来の技術において知られている RMD 及び AMD の製造方法は、工業生産を想定すると満足できる方法ではない。

本発明は、RMD 及び AMD を安価に効率よく製造する新規な製造方法を提供することを目的とする。

---

【 0 0 0 6 】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は、上記課題を解決するため鋭意検討した結果、DAMN と トリアルキルオルトホルメートから RMD を製造し、次に RMD と アンモニアから AMD を製造する二つの工程の反応において、アルコール脱離反応であり反応系からアルコールを除去する必要があるにも拘らず、アルコール系の溶媒を採用することにより従来技術の有する上述の問題点の多くを解決する方法を見出し、さらに RMD と AMD の製造工程において同種の溶媒を採用する事により安価で工業的製造に適した方法を見出し本発明を完成した。

【 0 0 0 7 】

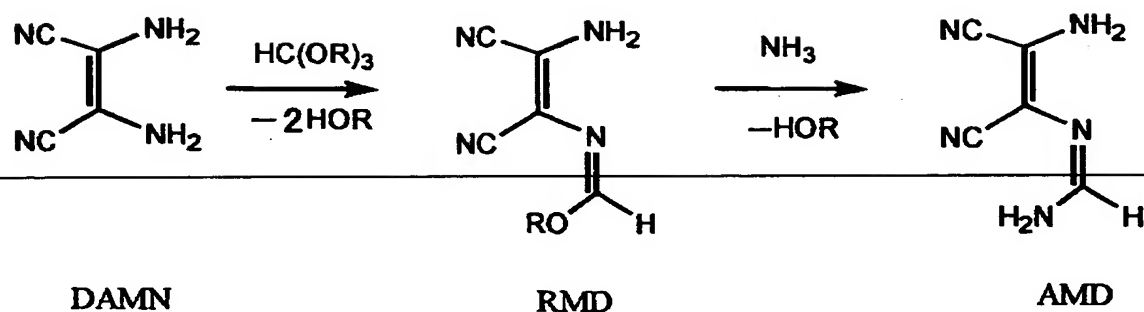
本発明は、RMD [アルキル N-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル) ホルムイミデート] を C1 ~ C5 アルコール中でアンモニアと反応させる AMD { (N-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル) ホルムアミジン) } の製造方法であり、DAMN [ジアミノマレオニトリル] を C1 ~ C5 アルコール中でトリアルキルオルトホルメートと反応させ RMD を製造し、さらに、得られた RMD を C1 ~ C5 アルコール中でアンモニアと反応させる AMD の製造方法であり、更に、DAMN を C1 ~ C5 アルコール中でトリアルキルオルトホルメートと反応させる RMD の製造方法であり、それぞれの工程で使用する C1 ~ C5 アルコールがメチルアルコール又はエチルアルコールである製造方法である。

【 0 0 0 8 】

本発明の反応式を参考のために示すと次の通りである。

式中、R は、低級アルキル基を示す。

## 【化 1】



## 【0009】

## 【発明の実施の形態】

本発明に用いられるDAMNは、青酸の四量化反応から容易に合成することができ、また工業的に入手可能な出発原料である。もう一つの出発原料であるトリアルキルオルトホルメートも工業的に入手可能な出発原料である。

DAMNとトリアルキルオルトホルメートからRMDを合成する反応はアルコール系溶媒中で室温ないし加熱して行なうことができる。アルコール系溶媒としては例えばメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、*i*-プロパノール、*n*-ブタノール、*i*-ブタノール、*t*-ブタノール等を例示することができるが、原料及び生成物の溶解度、回収蒸留の容易さ、価格等の面から特にメタノール、エタノールが好ましい。

## 【0010】

又、トリアルキルオルトホルメート又はRMD中のアルキル基は、C1～5の低級アルキル基が好ましく、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、ペンチルなどであり、メチル又はエチルが最も好ましい。

更に、反応中に前記反応式に示される通り、使用した原料に由来する低級アルキルのアルコールが副生する。従って、使用するアルコール系溶媒としては、副生する低級アルキルのアルコールと同一とするのが、分離、回収上都合がいい。

反応温度は採用する反応時間によるが、低温では反応が遅く長時間を要し、高温では短時間で原料がなくなるが副生成物（主として環化生成物の4，5-ジシ

アノイミダゾール)の増加による純度低下に注意する必要がある。反応温度は室温から溶媒還流温度、反応時間は30分から10時間が好ましい。

#### 【0011】

反応終了後RMDの単離は濾過により行なうが、溶媒に溶解しているRMDを減らし収率を向上させるために0℃から室温まで冷却して十分RMDを析出させておく事が好ましい。

このような方法により高純度のRMDが得られるが、更に純度を上げる必要がある場合には再結晶により精製することができる。

RMDとアンモニアからAMDを合成する反応のアルコール系溶媒としては例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、i-ブタノール、t-ブタノール等を例示することができるが、原料及び生成物の溶解度、回収蒸留の容易さ、価格等の面から特にメタノール、エタノールが好ましい。

#### 【0012】

反応は冷却下でも溶媒還流温度でも進行するが、アンモニアの溶解度と溶解時の発熱等を考慮すると、冷却下で反応を開始することが好ましい。反応時間は30分から10時間が好ましい。

反応終了後AMDの単離は濾過により行なうが、溶媒に溶解しているAMDを減らし収率向上のためには、冷却してAMDを十分析出させておく事が好ましい。

このような方法により高純度のAMDが得られるが、更に高純度品が必要な場合には再結晶により精製することができる。

#### 【0013】

以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明の範囲は実施例に限定されるものではない。

#### 【0014】

##### 【実施例】

##### 実施例1

RMDのRがメチル基であるメチルN-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)



## ホルムイミデートの合成

メタノール 60 ml に DAMN 30.0 g, トリメチルオルトホルメート 32.4 g を加え窒素雰囲気下 65℃ で 2 時間、加熱攪拌した。反応液を 5℃ まで冷却し析出した結晶を濾別しメタノール 20 ml で洗浄した。結晶を真空乾燥して 33.6 g のメチル N-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル) ホルムイミデートを得た(収率 80.6%、純度 95.1%)。濾液及び洗液を一緒にして溶媒を留去し、メチル N-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル) ホルムイミデートの二次結晶を 2.4 g 得た(純度 26.5%)。

## 【0015】

## 実施例 2

RMD の R がエチル基であるエチル N-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)ホルムイミデートの合成

エタノール 410 ml に DAMN 200.0 g, トリエチルオルトホルメート 301.6 g を加え窒素雰囲気下で 65℃ で 2 時間、加熱攪拌した。反応液を 3℃ まで冷却し析出した結晶を濾別した。エタノール 60 ml で洗浄した後、結晶を真空乾燥して 269.1 g のエチル N-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)ホルムイミデートを得た(収率 88.6%、純度 98.0%)。

濾液及び洗液を一緒にして溶媒を留去し、エチル N-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)ホルムイミデートの二次結晶を 28.5 g 得た(純度 44.6%)。

## 【0016】

## 実施例 3

エタノール 245 ml にエチル N-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)ホルムイミデート 40.0 g を加えて攪拌しながら、5℃ まで冷却、アンモニア 23 g を 2 時間かけて吹き込みそのまま 7 時間攪拌した。過剰のアンモニアを室温、減圧で脱気し 5℃ まで冷却した。析出した結晶を濾別しエタノール 20 ml で洗浄し、結晶を真空乾燥して 28.1 g の AMD {N-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル)ホルムアミジン} を得た(収率 85.4%、純度 96.9%)。濾液及び洗液を一緒にして溶媒を留去し、AMD の二次結晶を 4.4 g 得た(

純度 7 2 . 3 % )。

【 0 0 1 7 】

【発明の効果】

ハロゲン系溶媒を使用することなく、アルコール系溶媒種若しくは単一の安価なアルコール系溶媒でしかも簡便な反応操作及び後処理操作で収率よく目的とする N - ( 2 - アミノ - 1 , 2 - ジシアノビニル ) ギ酸誘導体を十分な純度をもって合成することができる。

## 【書類名】 要約書

## 【要約】

## 【課題】

ハロゲン系溶媒を使用することなく、アルコール系溶媒種若しくは単一の安価なアルコール系溶媒で簡便な反応操作及び後処理操作で収率よく、RMD {アルキルN-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル) ホルムイミデート}、AMD {N-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル) ホルムアミジン} を製造する。

## 【解決手段】

DAMN {ジアミノマレオニトリル} をC1~C5アルコール中でトリアルキルオルトホルメートと反応させRMD {アルキルN-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル) ホルムイミデート} を製造し、さらに、得られたRMDをC1~C5アルコール中でアンモニアと反応させAMD {N-(2-アミノ-1, 2-ジシアノビニル) ホルムアミジン} を製造する。

職権訂正履歴（職権訂正）

|         |               |
|---------|---------------|
| 特許出願の番号 | 特願2000-116218 |
| 受付番号    | 50000486395   |
| 書類名     | 特許願           |
| 担当官     | 小野塚 芳雄 6590   |
| 作成日     | 平成12年 5月17日   |

---

<訂正内容1>

訂正ドキュメント

書誌

訂正原因

職権による訂正

訂正メモ

【特許出願人】茨城化成株式の【識別番号】が誤っていましたので、修正しました。

訂正前内容

【特許出願人】

【識別番号】 000004307

【氏名又は名称】 日本曹達株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 999999999

【氏名又は名称】 茨城化成株式会社

訂正後内容

【特許出願人】

【識別番号】 000004307

【氏名又は名称】 日本曹達株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 599163883

【氏名又は名称】 茨城化成株式会社

次頁無

認定・付加情報

|         |               |
|---------|---------------|
| 特許出願の番号 | 特願2000-116218 |
| 受付番号    | 50000486395   |
| 書類名     | 特許願           |
| 担当官     | 第五担当上席 0094   |
| 作成日     | 平成12年 5月23日   |

<認定情報・付加情報>

|           |                                   |
|-----------|-----------------------------------|
| 【提出日】     | 平成12年 4月18日                       |
| 【特許出願人】   |                                   |
| 【識別番号】    | 000004307                         |
| 【住所又は居所】  | 東京都千代田区大手町2丁目2番1号                 |
| 【氏名又は名称】  | 日本曹達株式会社                          |
| 【特許出願人】   |                                   |
| 【識別番号】    | 599163883                         |
| 【住所又は居所】  | 茨城県北茨城市磯原町磯原1309-2                |
| 【氏名又は名称】  | 茨城化成株式会社                          |
| 【代理人】     | 申請人                               |
| 【識別番号】    | 100096482                         |
| 【住所又は居所】  | 東京都千代田区大手町2-2-1 日本曹達株式<br>会社内     |
| 【氏名又は名称】  | 東海 裕作                             |
| 【選任した代理人】 |                                   |
| 【識別番号】    | 100113860                         |
| 【住所又は居所】  | 東京都千代田区大手町2-2-1 日本曹達株式<br>会社知的財産部 |
| 【氏名又は名称】  | 松橋 泰典                             |

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000004307]

---

|          |                   |
|----------|-------------------|
| 1. 変更年月日 | 1990年 8月22日       |
| [変更理由]   | 新規登録              |
| 住 所      | 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 |
| 氏 名      | 日本曹達株式会社          |

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[599163883]

---

|          |                    |
|----------|--------------------|
| 1. 変更年月日 | 1999年11月19日        |
| [変更理由]   | 新規登録               |
| 住 所      | 茨城県北茨城市磯原町磯原1309-2 |
| 氏 名      | 茨城化成株式会社           |

